



А.ХАЗЕНБУРГ, д.м.н., профессор, Ю.ФАРТМАНН, д.м.н., профессор,
ГГИЧ, д.м.н., профессор, Университетская гинекологическая клиника г. Фрайбурга, Германия

Сохранение сексуальной функции и фертильности

У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Онкогинекологическое лечение, наряду с оперативными вмешательствами, проведением лучевой и химиотерапии, подразумевает консультации по возможным побочным эффектам терапии на сексуальную функцию и фертильность. Утрата функции яичников в целом для молодых женщин или их остаточной андрогенной активности для дам после менопаузы имеет существенное значение. Врачам необходимо учитывать, что сексуальная функция является неотъемлемой составляющей качества жизни, и активно обсуждать с пациентками возможные последствия лечения.

Ключевые слова: фертильность, сексуальная функция, онкологические заболевания, онкогинекология

ВВЕДЕНИЕ

При постановке диагноза рака шансы на исцеление стоят для пациенток на первом месте. И лишь со временем все большее значение приобретает снижение качества жизни, возникающее в процессе или после проводимой по жизненным показаниям терапии. Сексуальная функция и внешний вид, которые в большей или меньшей степени изменяются на фоне лечения, являются важным аспектом качества жизни.

Онкологическое лечение, как правило, негативно сказывается на сексуальной функции женщин. У молодых пациенток оно может приводить к преждевременной менопаузе, а в постменопаузальном возрасте вызывает внешние изменения и при определенных условиях ведет к потере либидо. После менопаузы строма и клетки воротной зоны продолжают синтезировать андрогены (тестостерон, андростендион), отвечающие, помимо прочего, за либидо. Вследствие андрогенного дефицита после удаления придатков либидо сильно снижается. Вести активную половую жизнь могут пациентки как молодого, так и преклонного возраста, поэтому очень важно учитывать последствия лечения.

Полностью предотвратить обусловленные терапией изменения трудно. Поэтому важно проинформировать пациенток о его негативных побочных эффектах до начала лечения. Однако при этом речь часто идет о теме, представляющей табу как для пациенток, так и для лечащих врачей, а потому неохотно обсуждаемой. Многие пациентки лишь впоследствии

осознают, каким образом терапия отразится на их сексуальной сфере.

Особенная внимательность требуется от врачей, ведущих пациенток репродуктивного возраста, которые на момент постановки диагноза, возможно, еще хотят иметь детей или окончательно не определились с этим вопросом, в частности из-за отсутствия партнера. Пациенткам необходимо разъяснять, что вследствие лечения их репродуктивная функция может быть утрачена или сильно ограничена, и направлять их на консультацию в медицинские центры планирования семьи.

В настоящей статье будут рассмотрены основные специфические эффекты онкологической терапии на половую функцию, с которыми могут сталкиваться женщины, и предложены возможные пути решения проблемы.

■ Спустя год после постановки диагноза качество жизни женщин в большей степени определяется последствиями адъювантной терапии, чем операцией самой по себе.

ФИЗИКАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Дифференцировать побочные эффекты различных компонентов мультимодального лечения сложно.

Тем не менее есть последствия конкретных воздействий, такие как алопеция вследствие химиотерапии, хирургические рубцы, отсутствие молочной железы, энтеро- или цистостома. Эти стигматы сильно портят внешний вид пациенток и снижают их самооценку. Они чувствуют себя менее привлекательными в качестве партнерш, избегают досуговых мероприятий, стесняясь показать себя. Химио-, гормональная или иммунотерапия могут оказывать дополнительное влияние на разнообразные физические функции. Повышенная утомляемость вплоть до развития синдрома хронической усталости или депрессивные расстройства также вредят половой жизни.

КАРЦИНОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Едва ли какая-либо другая часть тела так отражает женственность, как грудь, поэтому ее удаление является ощутимой потерей для пациенток. Доказано, что мастэктомия с последующей реконструкцией более негативно сказывается на сексуальной жизни женщин, чем органосохраняющие вмешательства. Межгрупповые различия, касающиеся частных аспектов, таких как сексуальное влечение, удовлетворение и оргазм, при этом минимальные. Спустя год после постановки диагноза качество жизни женщин в большей степени определяется последствиями адьювантной терапии, чем операцией самой по себе [2].

Fobaig и соавт. показали, что выраженная сексуальная дисфункция наступает главным образом из-за сухости влагалища и сопутствующих психических проблем. Наибольшей предрасположенностью обладают женщины, состоящие в браке, партнеры которых были недостаточно осведомлены о заболевании [3].

Почти в 60% случаев рака молочной железы может быть выполнена органосохраняющая операция с удовлетворительным косметическим результатом и достаточной онкологической радикальностью [4]. При неизбежности мастэктомии пациентке следует рассказать о возможностях реконструкции железы донорскими или собственными тканями.

КАРЦИНОМА ЯИЧНИКА

Регламентируемый клиническими рекомендациями объем операции при раке яичника включает гистерэктомию, оментэктомию, двустороннюю аднексэктомию, удаление тазовых и парааортальных лимфатических узлов, а также иные дополнительные вмешательства, необходимые для полной резекции опухоли. При желании пациентки иметь детей возможность оперативного лечения с сохранением фертильности может обсуждаться только на ранних стадиях рака.

Сразу после операции наступает менопауза со всеми ее типичными проявлениями: колебаниями настроения, приливами, снижением либидо и недостаточной lubricацией.

После лечения рака яичника 75% женщин сталкиваются с трудностью получения оргазма [5]. До сих пор не ясно, связано это с тяжестью заболевания и химиотерапией или обусловлено тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. Последние рассматривают в качестве предполагаемой причины по аналогии с радикальной простатэктомией у мужчин [6]. Ответить на вопросы о преимуществах систематической лимфаденэктомии при овариокарциноме и ее влиянии на сексуальные ощущения женщин должны ведущие в настоящее время исследования: AGO-Ovar, LION (Lymph nodes In Ovarian Neoplasm) и субисследование LION-PAW (LION — Pleasure Ability of Women).

■ При желании пациентки иметь детей возможность оперативного лечения с сохранением фертильности может обсуждаться только на ранних стадиях рака.

КАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ ИЛИ ТЕЛА МАТКИ

Сохранить яичники и избежать преждевременной менопаузы позволяет операция по Вертхайму—Майгсу, стандартное вмешательство при плоскоклеточном раке шейки матки. На ранних стадиях карциномы эндометрия можно отказаться от проведения аднексэктомии без увеличения смертности [7].

Тем не менее, по данным Serati и соавт., гистерэктомию негативно сказывается на таких аспектах сексуальной жизни, как влечение, возбуждение, lubricация, способность достичь оргазма, его частота, чувство удовлетворения и болевые ощущения. Достоверных различий между лапароскопическими вмешательствами и чревосечением не обнаружено [8].

После адьювантной лучевой или первичной радиохимиотерапии часто наблюдаются нарушения lubricации, сужения просвета влагалища и склеивание его стенок [9]. Отсюда вытекают ассоциирующиеся со стадией заболевания по FIGO (Международная федерация гинекологов и акушеров) тяжелые расстройства сексуальной функции [10]. Комбинация гистерэктомии, вне зависимости от ее вида, и адьювантной лучевой терапии характеризуется дополнительным отрицательным эффектом на сексуальную жизнь [11].

КАРЦИНОМЫ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

При раке вульвы или влагалища речь обычно идет о местно-распространенном заболевании, требующем расширенного оперативного лечения, сильно меняющего женские гениталии. Подобно раку молочной железы, при котором проводится мастэктомия по Роттеру — Хальстеду, женщины с карциномой вульвы подвергаются радикальной вульвэктомии, которая включает в себя резекцию больших и малых половых губ, клитора и пахово-бедренных лимфатических узлов.

В настоящее время известно, что в большинстве случаев с сопоставимой эффективностью может быть выполнена органосохраняющая операция “wide local excision”, целью которой является сохранение способности совокупления и получения оргазма [12]. Особые трудности представляют образования, расположенные в области клитора. Если это допустимо из соображений онкологической радикальности, то удаляют только кожу клитора и производят пластику дефекта (рис. 1) [13]. Расширенная вульвэктомия ведет к выраженному сужению входа во влагалище. Уменьшить вероятность таких последствий можно смещением тканей или лоскутной техникой пластики (рис. 1—3).

ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

В сексуальной сфере физические и психические проблемы предопределяют друг друга. Поэтому необходимо учитывать оба аспекта. Если пациентке удастся смириться со своим заболеванием и вызванными им изменениями тела,

Рисунок 1. Деэпителизация клитора при VIN (интраэпителиальная неоплазия вульвы)



для нее гораздо легче вернуться к нормальной половой жизни. Особенно проблематичной ситуация представляется для молодых женщин, которые еще находятся в поисках спутника жизни. Из-за страха и ложных предрассудков партнеры меньше общаются, в результате формируется порочный круг. С другой стороны, заболевание может дать шанс для развития отношений [2].

Больные раком гомосексуальные женщины реже сталкиваются с проблемами в половой сфере, т.к. получают хорошую поддержку со стороны своих партнерш. В то же время из-за табуизации темы они ограничены в профессиональной врачебной поддержке [14].

ВЛАГАЛИЩНЫЕ РАСШИРИТЕЛИ

При облучении органов малого таза или брахитерапии женщине должны быть своевременно рекомендованы влагалищные расширители или тампоны с бепантеном в комбинации с эстрогенсодержащими мазями или смазками для профилактики стриктур влагалища, предотвращения его склеивания и сохранения возможности коитуса. Лечение следует начинать в течение 4–6 недель после начала лучевой терапии [15]. Даже при отсутствии в настоящий момент половой жизни необходимо регулярное использование влагалищных расширителей, например «Amielle», т.к. со временем дилатация влагалища становится все более затруднительной.

Рисунок 2. Карцинома вульвы III стадии до операции



Рисунок 3. Задняя экзентерация с сохранением влагалища и пластикой



ЛОКАЛЬНАЯ ЭСТРОГЕНИЗАЦИЯ

Локальная эстрогенизация влагалища улучшает его увлажнение и облегчает половой акт. При местном использовании эстрогенов может достигаться их системная концентрация, близкая к таковой при приеме внутрь [16]. В связи с этим следует критически относиться к местному лечению в зависимости от вида опухоли. Оно недопустимо при гормонположительном раке молочной железы, при гормонотрицательных опухолях должно назначаться только по поводу резко выраженных симптомов [15], а у женщин с карциномой эндометрия проводится в отдельных случаях после тщательного взвешивания рисков и соответствующего информирования пациенток [17]. При раке яичника противопоказаний к локальной эстрогенизации нет [18].

Оптимальной лекарственной формой эстрадиола могут быть вагинальные кольца, характеризующиеся низким системным и хорошим местным действием [19]. При использовании эстрогенных пластырей отмечается более высокая концентрация гормона в плазме крови [20].

При абсолютных противопоказаниях к локальной эстрогенизации для борьбы с сухостью вульвы и влагалища используются косметическими кремами или инертными гелями-лубрикантами.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ)

На фоне медленно угасающей функции яичников постепенно наступает естественная менопауза. Оперативная аднексэктомия приводит к менопаузе остро, в течение нескольких дней. Пациентки вследствие внезапного гормонального спада пребывают в удрученном настроении. Поэтому еще до проведения операции следует обсудить с женщинами возможности ЗГТ.

Если симптомы эстрогенного дефицита отражаются на качестве жизни пациентки, после оценки соотношения риск/польза можно начать гормональную терапию половыми стероидами. Эстрогены назначают в максимально низких дозировках, при необходимости (по результатам гистологии эндометрия) в комбинации с гестагенами [18].

Michaelson-Cohen и соавт. не выявили повышения риска рецидива рака яичника при коррекции постменопаузальных симптомов с помощью ЗГТ [21]. Mascarenhas и соавт., напротив, наблюдали улучшение выживаемости пациенток, получавших ЗГТ (n=799, ОР=0,57; 95% — ДИ: 0,42—0,78) [22].

После лечения карциномы эндометрия контролировать симптомы без увеличения риска рецидива опухоли можно с помощью средних доз гестагенов, например 20 мг медроксипрогестерона ацетата [17].

При карциноме молочной железы ЗГТ (по аналогии с локальной эстрогенизацией) следует назначать с большой осторожностью.

ТЕСТОСТЕРОН

Еще несколько лет назад почти всем женщинам в постменопаузе одновременно с гистерэктомией выполняли профилактическую овариэктомию, аргументируя это тем, что постменопаузальные яичники не синтезируют гормонов. В настоящее время доказано, что после

менопаузы яичники продолжают выделять андрогены, ответственные, помимо прочего, за сохранение либидо [23]. Поэтому при снижении либидо после аднексэктомии предлагается возмещать недостаток тестостерона с помощью трансдермальных систем [24, 25]. Однако безопасность тестостероновых пластырей (например, Интринза) у пациенток с опухолями репродуктивной системы ранее не изучалась. Рекомендовать их женщинам для симптоматического лечения можно только после тщательного объяснения и документирования того, что такое использование не входит в утвержденные показания к применению препарата.

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Если раковое заболевание развивается у молодой женщины до осуществления желания иметь ребенка, она и ее лечащие врачи сталкиваются с серьезной проблемой. Речь идет не только о сексуальных ограничениях и изменениях внеш-

Таблица. Местная и системная гормональная терапия в онкогинекологии*

	Локальная эстрогенизация	Заместительная гормональная терапия
Карцинома молочной железы	Гормон (+): нет	Нет
	Гормон (–): возможна	Нет
Карцинома яичника	Да	Да
Карцинома шейки матки	Плоскоклеточная: да	Да
	Аденокарцинома: нет	Нет
Карцинома тела матки	Да	Да (гестагены)
Карцинома вульвы	Да	Да
Карцинома влагалища	Гормон (+): нет	Нет
	Гормон (–): да	Да
Негинекологические опухоли	Да	Да

* Рекомендации общества специалистов по онкогинекологии (AGO) и междисциплинарные рекомендации немецкого онкологического общества (DKG) и общества гинекологии и акушерства (DGOG).

него вида, но и о снижении или потере фертильности. На степень нарушения функции яичников влияют возраст пациентки, стадия заболевания, схемы химиотерапии, лучевая нагрузка и зона облучения, а также индивидуальная чувствительность яичников. У молодых пациенток овариальный резерв большой, и в зависимости от варианта химиотерапии фертильность может сохраняться, т.е. не наступает преждевременная овариальная недостаточность («premature ovarian failure», POF).

В зависимости от вида запланированного лечения и его неотложности у врача есть несколько вариантов решения проблемы [26]. Перед химиотерапией, если ее можно отсрочить на несколько недель, выполняется экстракорпоральное оплодотворение (in-vitro фертилизация, IVF) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ICSI) и последующей криоконсервацией.

СОЗРЕВАНИЕ ЯЙЦЕКЛЕТОК IN-VITRO

Если гормональная стимуляция противопоказана или начало химиотерапии может быть отложено не более чем на 3 недели, применяют методику созревания яйцеклеток in vitro (In Vitro Maturation — IVM). При этом забирают незрелые ооциты без гормональной стимуляции и культивируют их 1—2 дня в пробирке. После чего их сразу или после оплодотворения подвергают криоконсервации. Данная технология дорогостоящая, поэтому используется редко.

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК И ТКАНЕЙ ЯИЧНИКА

Для пациенток, у которых на момент постановки диагноза нет полового партнера, методом выбора является криоконсервация неоплодотворенных ооцитов. Без или после гормональной стимуляции забирают и замораживают яйцеклетки или ткань яичника. После разморозки ооциты оплодотворяют посредством ICSI. Эта манипуляция, учитывая высокую уязвимость неоплодотворенных яйцеклеток, также является дорогостоящей. Криоконсервация тканей яичника предлагается очень юным девушкам или пациенткам, нуждающимся в незамедлительном начале онкологической терапии.

ТРАНСПОЗИЦИЯ ЯИЧНИКОВ

Перед плановым облучением органов малого таза, если яичники попадают в зону воздействия, рекомендуется лапароскопическая овариопексия. После окончания курса лучевой терапии проводится обратная операция. Тем не менее даже при минимальной дозе облучения существует опасность повреждения яичников.

АНАЛОГИ ГОНАДОЛИБЕРИНА

С помощью аналогов гонадолиберина можно добиться супрессии функции яичников, что делает их более резистентными к химиотерапии. Преимуществами этого метода являются его доступность и относительно хорошая переносимость.

В качестве нового маркера для оценки овариального резерва до или после терапии рассматривается антимюллеров гормон (АМН).

Если желание иметь ребенка появляется лишь спустя годы после цитотоксической терапии, а действия по сохранению фертильности не были предприняты вовремя, может оказаться неэффективен даже метод экстракорпорального оплодотворения.

При любых онкологических заболеваниях, в т.ч. требующих безотлагательного начала лечения в течение нескольких дней, например лейкемии, как правило, остается время для забора и криоконсервации яйцеклеток [27].

ПСИХОТЕРАПИЯ

Rowland и соавт. доказали пользу 6-недельной психологической поддержки пациенток с раком молочной железы в отношении их общей удовлетворенности половой жизнью. Наибольший эффект отмечался у женщин с наихудшими исходными данными по результатам опросников [2]. Похожие результаты получили Joske и соавт. [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение сексуальной функции существенно ухудшает качество жизни страдающих онкологическими заболеваниями женщин. Степень изменений может отличаться в зависимости от предыдущего образа жизни и отношения к собственной женской индивидуальности. Для молодых женщин огромное значение имеет потеря общей функции яичников, а для дам в постменопаузе — утрата их остаточной андрогенной активности.

Во многих случаях локальное или системное использование эстрогенов помогает добиться устранения постменопаузальных симптомов. Помимо местной симптоматической терапии (например, лубрикантов), поддерживающее действие оказывают физиотерапевтические методы лечения и спорт.

Выраженность влияния онкологического лечения на фертильность зависит от возраста пациентки, стадии заболевания, варианта химио- или лучевой терапии, а также от индивидуальной чувствительности яичников.



ЛИТЕРАТУРА

1. Reich M., Lesur A., Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2008; 110(1): 9—17. Epub 2007 Aug 3. Review.

2. Rowland J.H., Meyerowitz B.E., Crespi C.M. et al. Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention. *Breast Cancer Res Treat* 2009. Epub ahead of print.
3. Fobair P., Stewart S.L., Chang S. et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15(7): 579–94.
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008.
5. Taylor C. Predictors of Sexual Functioning in Ovarian-Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 881–9.
6. Madeb R., Golijanin D., Knopf J. et al. Patient-reported validated functional outcome after extraperitoneal robotic-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *JSLs* 2007; 11(4): 443–8. Review.
7. Wright J.D., Buck A.M., Shah M. et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1214–9. Epub 2009 Jan 26.
8. Serati M., Salvatore S., Uccella S. et al. Sexual Function after Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: Is There a Difference between Laparoscopy and Laparotomy? *J Sex Med* 2009. Epub ahead of print.
9. Fraunholz I.B., Schopohl B., Bottcher H.D. Management of radiation injuries of vulva and vagina. *Strahlenther Onkol* 1998; 174(Suppl 3): 90–2.
10. Saewong S., Choobun T. Effects of radiotherapy on sexual activity in women with cervical cancer. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 2): S11–5.
11. Ditto A., Martinelli F., Borreani C. et al. Quality of life and sexual, bladder, and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical hysterectomies: a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(5): 953–7.
12. de Hullu J.A., van der Zee A.G. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(1): 38–58. Epub 2006 Jul 10. Review.
13. Terlou A., Hage J.J., van Beurden M. Skinning clitorrectomy and skin replacement in women with vulvar intra-epithelial neoplasia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(3): 341–5. Epub 2008 Dec 27.
14. Boehmer U., Potter J., Bowen D.J. Sexual functioning after cancer in sexual minority women. *Cancer J* 2009; 15(1): 65–9.
15. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Stand 01/2008.
16. Sitruk-Ware R. Estrogen therapy during menopause. Practical treatment recommendations. *Drugs* 1990; 39: 203–17.
17. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Stand 01/2008.
18. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Stand 05/2007.
19. Henriksson L., Stjernquist M., Boquist L. et al. A one-year multi-center study of efficacy and safety of a continuous, low-dose estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 85–92.
20. Gupta P., Ozel B., Stanczyk F.Z. et al. The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status. *Menopause* 2008; 15(1): 94–7.
21. Michaelson-Cohen R., Beller U. Managing menopausal symptoms after gynecological cancer. *Curr Opin Oncol* 2009. Epub ahead of print.
22. Mascarenhas C., Lambe M., Bellocchio R. et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006; 119(12): 2907–15.
23. Fogle R.H., Stanczyk F.Z., Zhang X., Paulson R.J. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3040–3. Epub 2007 May 22.
24. Buster J.E., Kingsberg S.A., Aguirre O. et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–52.
25. Davis S.R., Moreau M., Kroll R. et al. APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359(19): 2005–17.
26. Hanjalic-Beck A., Leiber C., Hasenburger A. Fertilität und Sexualität. In: Feyer P., Ortner P. (Hrsg). Supportivtherapie in der Onkologie. München: Urban & Vogel 2009; 110–124. In Press.
27. Oktay K., Buyuk E., Veeck L. et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837–40.
28. Joske D.J., Rao A., Kristjanson L. Critical review of complementary therapies in haemato-oncology. *Intern Med J* 2006; 36(9): 579–86. Review.